

# PATENTOVÝ SPIS

(. , Číslo dokumentu:

**290 708**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLového  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2001 - 2077

(22) Přihlášeno: 08.06.2001

(40) Zveřejněno: 16.01.2002  
(Věstník č. 1/2002)

(47) Uděleno: 23.07.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11.09.2002  
(Věstník č. 9/2002)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. :

C 07 C 303/44

C 07 C 311/39

C 07 B 57/00

(73) Majitel patentu:

FARMAK, A.S., Olomouc, CZ;

(72) Původce vynálezu:

Hradil Pavel doc. Ing. CSc., Bobuňovice, CZ;

Urbášek Miroslav Ing., Olomouc, CZ;

Kvapil Lubomír RNDr., Slatinice, CZ;

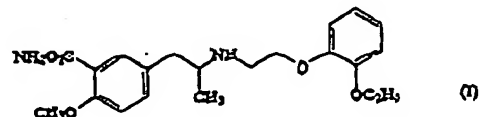
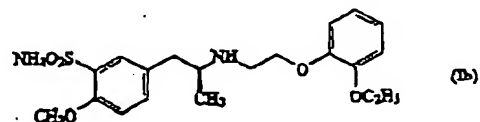
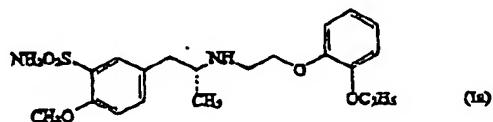
Šlezár Petr Ing., Olomouc, CZ;

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy R- a S-izomerů 5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu**

(57) Anotace:

Způsob přípravy opticky čistých enantiomerů R-(-)-tamsulosinu vzorce (Ia) a S-(+)-tamsulosinu vzorce (Ib) stěpením racemického tamsulosinu vzorce (I) působením kyseliny (1R)-(-)-kaf-10-sulfonové resp. (1S)-(+)-kaf-10-sulfonové v prostředí organických rozpouštědel, vody nebo jejich směsí.

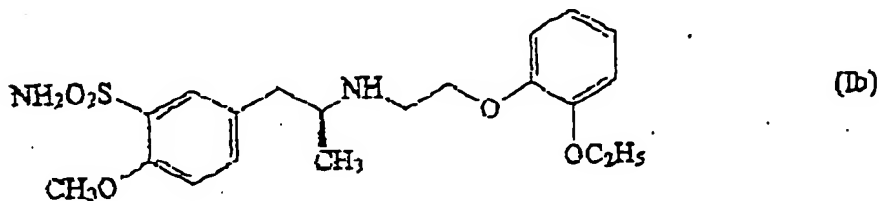
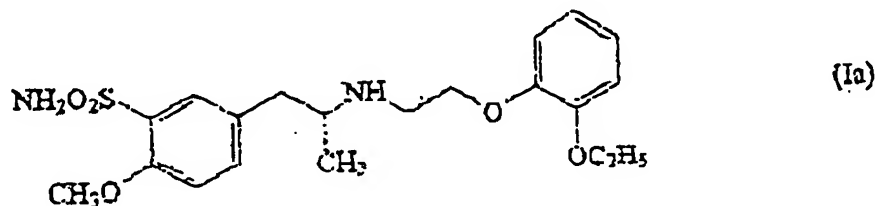


CZ 290708 B6

Způsob přípravy R- a S-izomerů 5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu

5 Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu přípravy opticky čistých enantiomerů (R)-5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu [R-(-)-tamsulosin] vzorce Ia a (S)-5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu [S-(+)-tamsulosin] vzorce Ib. R-(-)-tamsulosin vykazuje hypotenzní účinky a používá se k léčbě řady chorob např. benigní prostatické hypertrofie.

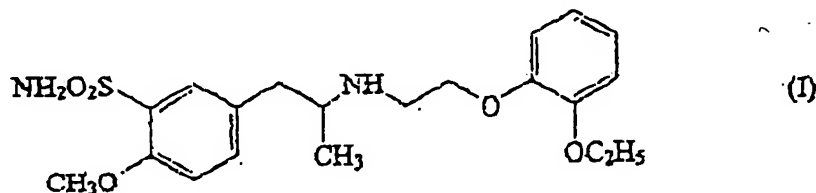


15

Dosavadní stav techniky

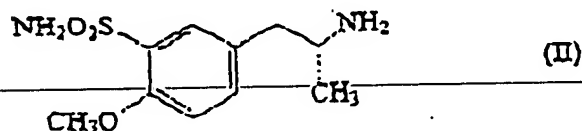
Doposud nebyla popsána práce, která by se zabývala přípravou opticky aktivního R-(-)-tamsulosinu (Ia) a S-(+)-tamsulosinu (Ib) stěpením racemického tamsulosinu vzorce I.

20



První práce zabývající se pouze syntézou racemického tamsulosinu I je US 4 703 063. Další navazující práce vycházejí z opticky aktivního aminu vzorce II a jeho následného zpracování na opticky aktivní R izomer Ia. Tato myšlenka je zpracována např. v patentu EP 380 144 případně patentu EP 257 787. Příprava radioisotopů tamsulosinu je popsána také v práci (J. Labelled Comp. and Radiopharm Vol. XXVII, No 2, 171). Autoři připravují tuto látku tak, že vychází z derivátu opticky aktivního 4-methoxyamfentaminu a jeho následnými reakcemi připraví optický amin II,

30



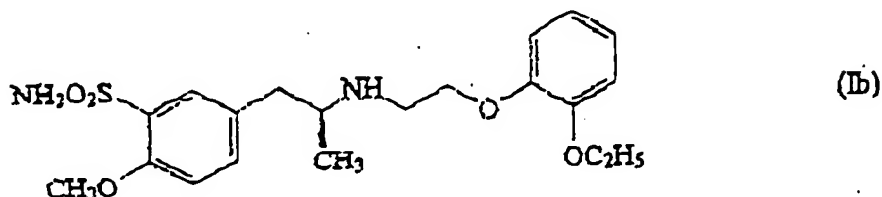
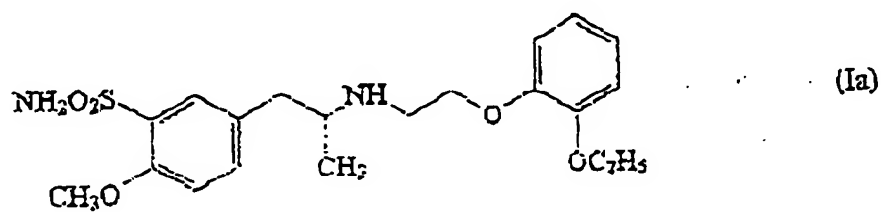
který se opět sledem reakcí převádí na žádaný R-(-)-tamsulosin Ia.

- 5 Nevýhodou těchto postupů je komplikovaná výroba opticky aktivního aminu a nutnost citlivé volby reakčních podmínek v průběhu mnoha stupňů, aby nedošlo k racemizaci opticky čistých intermediátů. V případě, že dojde k racemizaci i částečné, zcela chybí postup pro přepracování produktu.

10

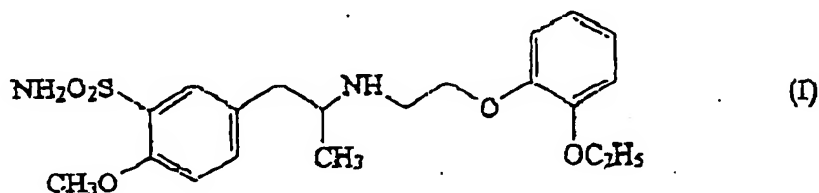
#### Podstata vynálezu

- Uvedené nevýhody odstraňuje postup podle vynálezu, kterým je způsob přípravy opticky čistých enantiomerů (R)-5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfon-  
 15 amidu [R-(-)-tamsulosin] vzorce Ia a (S)-5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu [S-(+)-tamsulosin] vzorce Ib.



- 20 Podstata vynálezu je, že

(A) se provede štěpení racemického tamsulosinu vzorce I



25

působením kyseliny (1R)-(-)-kaf-10-sulfonové resp. (1S)-(+)-kaf-10-sulfonové v prostředí organických rozpouštědel, vody nebo jejich směsí:

(B) vykrytalovaná sůl R-(-)-tamsulosinu nebo S-(+)-tamsulosinu se dále čistí krystalizací z organických rozpouštědel, vody nebo jejich směsí, do požadované optické čistoty;

(C) působením alkálií se ze soli R-(-)-tamsulosinu nebo S-(+)-tamsulosinu uvolní báze vzorce (Ia) nebo báze vzorce (Ib).

Další podstatou vynálezu je, že krok (A) a (B) se provádí v prostředí vody.

Další podstatou vynálezu je, že krok (A) a (B) se provádí v prostředí alkoholů.

Tento postup umožňuje dosáhnout optické čistoty vyšší než 99 %.

Po izolaci se R-(-)-tamsulosin Ia nebo S-(+)-tamsulosin Ib převádí běžným způsobem na farmaceuticky účinnou sůl.

#### Příklady provedení vynálezu

Podstata postupu podle vynálezu je blíže objasněna v následujících příkladech. Tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

#### Příklad 1

K 200 ml methanolu se přidá 20 g racemického tamsulosinu I. Vzniklá směs se zahřeje k varu. Po rozpuštění pevného podílu se roztok zfiltruje s aktivním uhlím. K filtrátu se přidá 11,5 g kyseliny (1R)-(-)-kafr-10-sulfony a směs se míchá do vyloučení krystalu. Vyloučený krystal se odsaje a promyje methanolem. Poté se za varu rozpustí v methanolu, zfiltruje s aktivním uhlím. Vyloučený produkt se odfiltruje. Tato operace se třikrát opakuje. Získaný produkt se rozpustí v methanolu a zalkalizuje vodným čpavkem. Vyloučený R-(-)-tamsulosin se odsaje, promyje vodou a usuší při 60 °C. Uvedeným postupem se získá 1,9 g (R)-(-)-tamsulosinu vzorce Ia o optické čistotě 99,1 % (stanoveno kapilární elektroforézou).

#### Příklad 2

K 400 ml ethanolu se přidá 20 g racemického tamsulosinu I. Vzniklá směs se zahřeje k varu, po rozpuštění pevného podílu se roztok zfiltruje s aktivním uhlím. K filtrátu se přidá roztok 11,5 g kyseliny (1S)-(+)-kafr-10-sulfony v methanolu a směs se míchá do vyloučení krystalu. Vyloučený krystal se odsaje, promyje methanolem a usuší. Uvedeným postupem se získá sůl obsahující 55 % S-(+)-tamsulosinu Ib.

#### Příklad 3

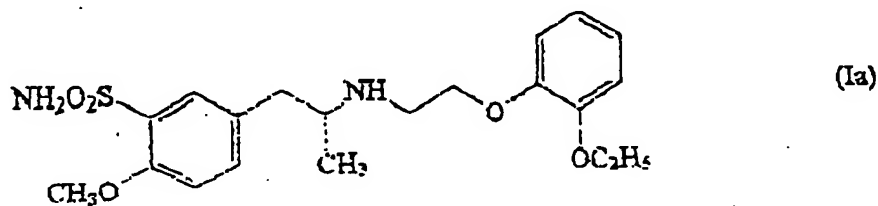
2 g soli (1S)-(+)-kafr-10-sulfony s tamsulosinem obsahující 90% S-(+)-tamsulosinu Ib se za varu rozpustí v 50 ml vody, po filtraci s aktivním uhlím, ochlazení a krystalizaci se získá 1,3 g soli obsahující 91,5 % S-(+)-tamsulosinu.

Průmyslová využitelnost

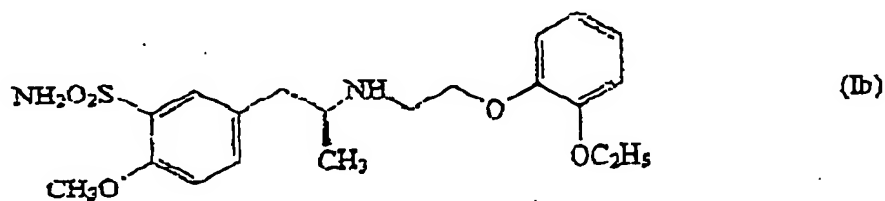
Způsob přípravy opticky čistých enantiomerů (R)-5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu (R-(-)-tamsulosin) vzorce Ia a (S)-5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu (S-(+)-tamsulosin) vzorce Ib je možno uplatnit ve výhodných technickoekonomických podmínkách, při současném dodržení dostatečně vysoké výtěžnosti s vysokou čistotou.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy opticky čistých enantiomerů (R)-5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu [R-(-)-tamsulosin] vzorce Ia

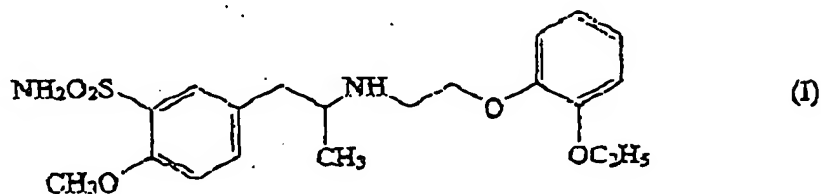


a (S)-5-(2-((2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino)propyl)-2-methoxybenzensulfonamidu [S-(+)-tamsulosin] vzorce Ib



vyznačující se tím, že

(A) se provede štěpení racemického tamsulosinu vzorce I



působením kyseliny (1R)-(-)-kafr-10-sulfonové resp. (1S)-(+)-kafr-10-sulfonové v prostředí organických rozpouštědel, vody nebo jejich směsí;

(B) vykrystalovaná sůl R-(-)-tamsulosinu nebo S-(+)-tamsulosinu se dále čistí krystalizací z organických rozpouštědel, vody nebo jejich směsí, do požadované optické čistoty;

(C) působením alkálií se ze soli R-( $\sim$ )-tamsulosinu nebo S-( $\sim$ )-tamsulosinu uvolní R-( $\sim$ )-tamsulosin vzorce Ia nebo S-( $\sim$ )-tamsulosin vzorce Ib.

5 2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že krok (A) a krok (B) se provádí v prostředí alkoholů.

3. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že krok (A) a krok (B) se provádí v prostředí vody.

10

Konec dokumentu

15